

PRODUCTION OF CEPHALOSPORIN DERIVATIVE

Patent number: JP54095589 (A)
Publication date: 1979-07-28
Inventor(s): FUKUMURA MASATAKA; TOHIKI HISAO
Applicant(s): SUMITOMO CHEMICAL CO
Classification:
- international: C07D501/00; C07D 501/02; C07D501/24; C07D501/36; A61K31/545; C07D501/00; A61K; C07D; A61K31/545; (IPC1-7): C07D501/02
- european:
Application number: JP19770160339 19771230
Priority number(s): JP19770160339 19771230

Also published as:
 MX5389 (E)
 IT1109398 (B)
 ES476196 (A1)
 CA1101840 (A1)

Abstract of JP 54095589 (A)

PURPOSE: Cephatrizine, an antibiotic, is dissolved in acidic 1,2-propylene glycol under anhydrous conditions, then neutralized to crystallize out as nontoxic solvate with glycol in pure state and high yield. **CONSTITUTION:** 7-[D-alpha-amino-alpha-(p-hydroxyphenyl)acetamide]-3-(1,2,3-triazole-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylic acid (cephatrizine) or its solvate is dissolved in 1,2-propylene glycol acidified with a nontoxic acid under substantially anhydrous conditions, then neutralized to separate a solvation adduct of cephatrizine and 1,2-propylene glycol as crystals. **EFFECT:** The operation under substantially anhydrous conditions helps the easy dissolution of cephatrizine into 1,2-propylene glycol, thus giving high-purity nontoxic crystals in high yield.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

⑫公開特許公報(A)

昭54-95589

⑬Int. Cl.²
C 07 D 501/02識別記号 ⑭日本分類
16 E 61府内整理番号 ⑮公開 昭和54年(1979)7月28日
6365-4C発明の数 1
審査請求 未請求

(全4頁)

⑯セファロスボリン化合物の製造方法

⑭特 願 昭52-160339

⑭出 願 昭52(1977)12月30日

⑭發明者 福村正孝

宝塚市光ガ丘2丁目7番15号

⑭發明者 戸引久雄

神戸市垂水区伊川谷町有瀬1157

番地 11-401号

⑭出願人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

⑭代理人 弁理士 木村勝哉 外1名

明細書

1. 発明の名称

セファロスボリン化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲

7-[D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸またはその溶媒和物を実質無水条件下、酸性1,2-ブロビレングリコールに溶解し、しかるのちにこれを中和することにより、7-[D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の1,2-ブロビレングリコール溶媒和物を結晶として析出させる方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は抗生素質である7-[D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-

-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の1,2-ブロビレングリコール溶媒和物の製造方法に関するものである。

さらに詳しくは7-[D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸またはその溶媒和物を実質無水条件下、酸性1,2-ブロビレングリコールに溶解し、しかるのちにこれを中和することにより、7-[D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の1,2-ブロビレングリコール溶媒和物を結晶として析出させる方法に関する。

7-[D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸はセファトリジンとも称され、その製造方法は特開昭49-31689

レンジリコール溶媒和物を得る方法。

2) 7-[(D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸またはその溶媒和物をケトン官能基を有する水溶性の有機化合物よりなる水溶液に溶解し、ごの溶液を中和したのち、1,2-ブロビレンジリコールで希釈することにより、結晶性の1,2-ブロビレンジリコール溶媒和物を得る方法。

しかしながら、これらの方法はいずれも水性溶媒中、強い酸性条件において短時間に煩雑な操作を必要とするが、しげしげ均一溶液を得るのに時間がかかり、その結果、原料の分解をまねき、工業的に十分満足のいく方法とは言い難い。

本発明者等はこれらの問題点を解決する為に鋭意検討の結果、極めて簡便に、高収率かつ高純度の7-[(D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,

2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の1,2-ブロビレンジリコール溶媒和物を得る方法を見出ことにより成功した。

即ち、7-[(D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸またはその溶媒和物は、それ自身1,2-ブロビレンジリコールに対し、極めて難溶性であるが、これを酸性塩にすることにより、1,2-ブロビレンジリコールに容易に溶解すること、さらにこの溶液を中和することにより、7-[(D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の1,2-ブロビレンジリコール溶媒和物が高収率で析出することを見出した。

これらの反応操作はいずれも実質無水条件下で行うことから、ヨーラクタム環の加水分解反

応等の好ましくない副反応を抑えることが可能であり、得られる結晶は極めて高純度である。

7-[(D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸またはその溶媒和物は、それ自身、実質無水の1,2-ブロビレンジリコールに対し、極めて難溶性であるが、これに酸を加えることにより、容易に粘稠な均一溶液が得られる。

一般に7-[(D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の酸性塩はこれを単離する必要はないが、これを単離したのち、1,2-ブロビレンジリコールに溶解してもよい。酸性1,2-ブロビレンジリコールを得る為に使用される酸としては、塩酸ガス、硫酸、硝酸、およびこれらの酸を操作中に発生するものとして、トリメチルシリルクロライド、

三塩化𬭸、塩化チオニル等が挙げられるが、操作の簡便さから、塩酸ガスが特に好ましい。

7-[D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の溶媒和物とは、水和物あるいは有機溶媒和物を意味するが、この水和物は、前述の特開昭49-31689号公報および特開昭49-94696号公報に開示されているごとき、無定型品でもよいし、あるいは特開昭51-1627号公報に開示されているセスキ水和物、モノ水和物であってもよい。また、有機溶媒和物としては、一般にメタノール溶媒和物が使用される。このようにして得られた均一溶液を有機塩基で中和することにより、目的とする7-[D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の1,2-ブロビレングリコール溶媒和物が析出する。一般

に結晶の析出はゆるやかであり、必要ならば目的の1,2-ブロビレングリコール溶媒和物を種として加えてもよい。ここで中和に使用する有機塩基としては、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアニリン、ジエチルアミン、アンモニア等が挙げられる。これらの有機塩基による塩は一般に1,2-ブロビレングリコールに極めて溶けやすく、目的とする結晶に混入することを防ぐことができる。

結晶と1,2-ブロビレングリコール溶液との分離は通常汎過操作によって行なわれるが、1,2-ブロビレングリコールはそれ自身、極めて粘稠であるので、汎過操作に先立って1,2-ブロビレングリコールに可溶な溶媒を反応系内に加えると一層分離が容易になる。また、このような溶媒量の調整により、結晶中の1,2-ブロビレングリコール含有量を調整することができる。ここで使用する溶媒としては、エタノール、アセトニトリル、アセトン、水等が挙げられる。

この様にして得られる1,2-ブロビレングリコール溶媒和物は極めて安定な結晶体であって、これを水中に分散させた場合も、生物活性は損われず結晶性、均一分散性も失わずに、油状、塊状、粘着化も起らない。

以下実施例により本発明を具体的に説明する。

実施例1

7-[D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸モノメタノレート1.0grを室温にて乾燥した1当塩酸-1,2ブロビレングリコール溶液(w/v)8mlに溶解した。攪拌しながらビリジンを0.32mlを滴下すると、反応液の淡黄色は消失し、ただちに無色結晶の析出が始まった。室温にて1時間攪拌した後、アセトニトリル100mlを加え、析出結晶を汎取した。これを40~50°Cにて真空乾燥することにより、1,2-ブロビレングリコールの溶媒和物1.02grが得られた。

れた。この結晶はNMRより1モルの1,2-ブロビレングリコールの結合物であることが確認された。

触点 189~190°C

実施例2

7-[D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸モノハイドレート1.0grを室温にて乾燥した0.5%塩酸-1,2-ブロビレングリコール溶液(w/v)1/4mlに溶解した。攪拌しながらビリジン0.3mlを滴下すると、反応液の淡黄色は消失し、約1分後に無色結晶の析出が始まった。室温にて2時間攪拌したのち、アセトニトリル100mlを加え、析出結晶を汎取した。これを40~50°Cにて真空乾燥することにより1,2-ブロビレングリコールの溶媒和物0.98grが得られた。この結晶はNMRより1モルの1,2-ブロビレングリコールの結合物であること

が確認された。

実施例 3

7-[(D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸モノメタノレート 1.0 gr を室温にて乾燥した 0.5% 硫酸-1,2-ブロビレングリコール溶液 (v/v) 1.5 ml に溶解した。攪拌しながらトリエチルアミン 0.25 ml を滴下すると、反応液の淡黄色は消失し、約 1 分後に無色結晶の析出が始まった。室温にて 2 時間攪拌したのち、アセトニトリル 100 ml を加え、実施例 2 と同様に処理した。1,2-ブロビレングリコール溶媒和物 0.89 gr が得られた。この結晶は NMR より 1 モルの 1,2-ブロビレングリコールの結合物であることが確認された。

実施例 4

実施例 3 と同じ条件にて反応を行い、結晶析出後、アセトニトリルのかわりにエタノ

特開昭54-95589(4)
ル 100 ml を加えて汎過した。1,2-ブロビレングリコール溶媒和物 0.77 gr が得られた。この結晶は NMR より 1 モルの 1,2-ブロビレングリコールの結合物であることが確認された。

実施例 5

7-[(D- α -アミノ- α -(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸モノメタノレート 0.50 gr を室温にて 1% 硫酸-1,2-ブロビレングリコール溶液 (v/v) 4 ml に溶解した。攪拌しながらビリジン 0.35 ml を滴下すると、反応液の淡黄色は消失し、約 1 分後に無色結晶の析出が始まった。室温にて 1 時間攪拌したのち、アセトニトリル 50 ml を加え、析出結晶を汎取した。これを 40~50°C にて真空乾燥することにより、1,2-ブロビレングリコールの溶媒和物 0.52 g が得られた。この結晶は NMR より 1 モルの 1,2-ブロビレングリコールの結合物であることが確認された。